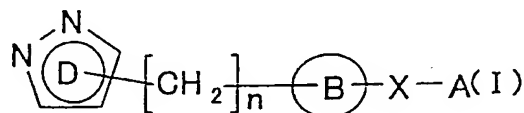




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 231/12, 231/14, 401/04, 401/14, 403/12, 409/04, 413/04, 413/12, 417/04, 417/12, 417/14, A61K 31/415, 31/425, 31/44, 31/47, 31/495, 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/19303</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月22日 (22.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04583</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月12日 (12.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/279093 1997年10月13日 (13.10.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 窪田浩一 (KUBOTA, Hirokazu)[JP/JP] 米徳康博 (YONETOKU, Yasuhiro)[JP/JP] 菅沢形造 (SUGASAWA, Keizou)[JP/JP] 船津雅志 (FUNATSU, Masashi)[JP/JP] 川添聡一郎 (KAWAZOE, Souichirou)[JP/JP] 豊島 啓 (TOYOSHIMA, Akira)[JP/JP] 岡本芳典 (OKAMOTO, Yoshinori)[JP/JP] 石川 淳 (ISHIKAWA, Jun)[JP/JP] 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto)[JP/JP]</p>	<p>JP</p>	<p>〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 ピラゾール誘導体</p> <div data-bbox="436 1241 1062 1344" data-label="Chemical-Block"> <p style="text-align: center;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Drugs, in particular, pyrazole derivatives represented by general formula (I) which have a calcium release-dependent calcium channel inhibitory effect and medicinal compositions, in particular, calcium release-dependent calcium channel inhibitors containing the above compounds as the active ingredient, in said formula each symbol has the following meaning: B: phenylene, a nitrogen-containing, divalent, saturated ring group, or an optionally alkylated, monocyclic, divalent heteroaromatic ring group; X: -NR¹-CR²R³-, -CR²R³-NR¹-, -NR¹-SO₂-, -SO₂-NR¹- or -CR⁴=CR⁵-; and A: phenyl optionally having one or more substituents; mono-, di- or tricyclic fused heteroaryl optionally having one or more substituents; cycloalkyl optionally having one or more substituents; a nitrogen-containing, saturated ring group optionally having one or more substituents; lower alkenyl optionally having one or more substituents; lower alkynyl optionally having one or more substituents; or alkyl optionally having one or more substituents.</p>		

(57)要約

医薬、特にカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害作用を有する下記一般式 (I) で示されるピラゾール誘導体、及びそれらを有効成分として含有する医薬組成物、殊にカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤に関する



(式中の記号は以下の意味を表す。)

B: フェニレン、含窒素飽和環の2価基又はAlkで置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環の2価基、

X: $-\text{NR}^1-\text{CR}^2\text{R}^3-$ 、 $-\text{CR}^2\text{R}^3-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{NR}^1-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^1-$ 又は $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ 、及び、

A: 1個以上の置換基を有していてもよいベンゼン環; 1個以上の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール; 1個以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル; 1個以上の置換基を有していてもよい含窒素飽和環; 1個以上の置換基を有していてもよい低級アルケニル; 1個以上の置換基を有していてもよい低級アルキニル; 又は1個以上の置換基を有していてもよいAlk。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストラリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン

SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UG ウガンダ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

ピラゾール誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特にカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害作用を有するピラゾール誘導体、及びそれらを有効成分として含有する医薬組成物、殊にカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤に関する。

背景技術

古くから、各種細胞活性化における細胞内伝達機序としてカルシウムイオン (Ca^{2+}) の重要性が知られている。炎症細胞においても細胞内 Ca^{2+} は重要な調節因子として機能している。しかしながら、従来 Ca^{2+} 拮抗剤として知られている nifedipine 等の膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (以下 VOCC と略記する) 阻害剤は炎症細胞活性化に対して抑制作用を示さず、炎症細胞には VOCC 以外の Ca^{2+} 流入機序が存在することが示唆されていた。

Hothらは肥満細胞やリンパ球において、 Ca^{2+} ストア枯渇によって惹起される Ca^{2+} に選択的な細胞外からの Ca^{2+} 流入機序すなわちカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル (Ca^{2+} release activated Ca^{2+} channel; 以下 CRACC と略記する; カルシウムストア依存性カルシウムチャンネル (store-dependent Ca^{2+} channel) と呼ばれる) が存在すること、並びに肥満細胞やリンパ球は膜電位には非感受性である事を報告している (Pflugers Arch., 430, p315-22 (1995))。 CRACC は肥満細胞、リンパ球、アストロサイト (J. Biol. Chem., 270, p29-32 (1995)) 等、殆どすべての炎症性細胞に存在することが知られており、サイトカイン産生および脂質メディエーター遊離等に深く関与している事が分かっている (J. Immunol., 155, p285-96 (1995) 及び Br. J. Pharmacol., 144, p598-601 (1995))。

近年になって、関節リウマチ治療剤であるテニダップ (tenidap) の作用機序の一つに C R A C C 阻害活性がある事が明らかにされたことから (Cell Calcium 14, p1-16 (1993))、C R A C C 阻害剤は関節リウマチ等の慢性炎症疾患に対して臨床的有用性を示す可能性がある。

また、C R A C C は内皮細胞 (Am. J. Physiol., 269, C733-8 (1995)) 及び上皮細胞 (J. Biol. Chem., 270, p169-75 (1995)) にも存在することが知られている。内皮細胞がラジカル障害を受ける際に持続的カルシウム流入が関与している事が報告されており (Am. J. Physiol., 261, C889-896 (1991))、C R A C C 阻害剤が内皮細胞の関与する組織障害に対する保護作用を有することが示唆されている。

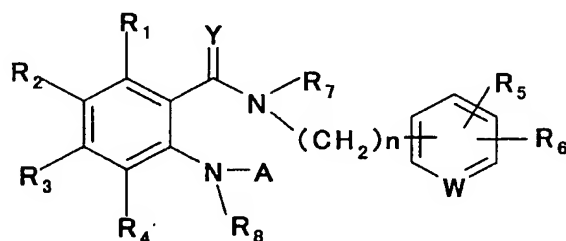
更に、カルシウム流入阻害が細胞増殖の抑制作用を有すること及びインターロイキン 2 (I L - 2) の産生を抑制することも報告されており (Br. J. Pharmacol., 133, p861-8 (1994))、C R A C C 阻害剤は悪性腫瘍等の増殖性あるいは進行性の疾患や、自己免疫疾患の予防・治療剤として有用であり、また移植時の拒絶反応の抑制剤としても有用である。

一方、平滑筋細胞や神経細胞に代表される興奮性細胞は V O C C で細胞内カルシウム調節が行われ、C R A C C は関与しないことが知られている。従って、V O C C に対して C R A C C 選択性を有するカルシウムチャンネル阻害剤は、血管平滑筋や中枢神経に好ましくない作用を示さない、各種炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、組織損傷、増殖性疾患等の予防又は治療に有用な薬剤となることが期待されている。

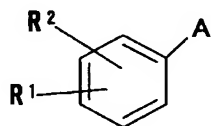
近年 C R A C C 阻害作用を有する化合物がいくつか報告されており、例えば、ドイツ公開 4 4 0 4 2 4 9 号公報にシクロアルキル-ピペラジニルエタノール誘導体が、WO 9 4 / 0 0 4 3 5 号公報には 2- (3,4-ジヒドロ-1-イソキノリル) アセタミド誘導体が開示されている。また、文献 (J. Pharm. Exp. Ther., 257, p967-971 (1991)) には、5-amino-1-[[3,5-dichloro-4-(4-chlorobenzoyl)phenyl]methyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide が C R A C C 阻害作用を有することが開示されている。しかしながら、V O C C に対する C R A C C 選択性が確認されている化合物は、まだ報告がない。

一方、ドイツ公開 2 5 2 5 0 2 4 号公報には、抗炎症作用を示す 5-（ヘテロサイクロイルアミノフェニル）-1-フェニルピラゾール誘導体が開示されている。しかしながら、CRACC 阻害作用並びに IL-2 産生抑制作用については開示も示唆も無い。

WO 9 5 / 1 8 0 9 7 号公報には、サイクリック GMP ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する下式で示されるアントラニル酸誘導体が開示されている。式中、 R_1 乃至 R_4 は、H、ハロゲン原子、・・・、置換されていてもよいピラゾリル、・・・； n は 0 乃至 6、 W は N 又は CH、 Y は O 又は S、・・・を示す（詳細は当該公報参照）。



特開平 9-59236 号公報には、リウマチ性、アレルギー性並びにその他の炎症性疾患の予防・治療に有用な下式で示される R^1 、 R^2 -ジ置換ベンズアミド誘導体が開示されている。式中、 R^1 は置換若しくは非置換の芳香族異項環基、・・・、 R^2 はハロゲン原子、ニトロ基、 $-NR^5R^6$ 、・・・、 A は $-C(=Z)NR^3R^4$ 又は $-NR^4C(=Z)R^3$ 、 R^3 は置換若しくは非置換の芳香族炭化水素基、置換若しくは非置換の芳香族異項環基・・・を示す（詳細は当該公報参照）。しかしながら、 R^1 の芳香族異項環基として、ピラゾリルの具体的開示は無い。また、CRACC 阻害作用並びに IL-2 産生抑制作用についても何等開示は無い。

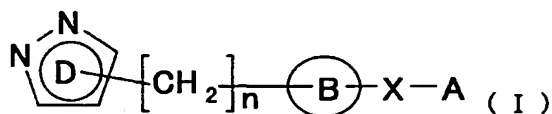


発明の開示

本発明者等は、優れた CRACC 阻害作用を有する化合物の探索を鋭意行

った結果、従来CRACC阻害作用が報告されていた化合物とは全く構造を異にするピラゾール誘導体が優れたCRACC阻害作用を有することを見出した。さらに、これらの化合物はVOCCに対するCRACC選択性が高い化合物であることを見出し、本発明を完成した。

即ち本発明は、下記一般式(I)で示される未置換若しくは特定の基で置換されたピラゾリル基を有する点に特徴を有する新規なピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。なお、本願明細書中において、低級アルキルをAlk、ハロゲン原子をHalとそれぞれ略記する。



(式中の記号は以下の意味を表す。)

D: -Alk、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-ハロゲノ低級アルキル、-Alk-シクロアルキル、-Alk-O-Alk、-シクロアルキル、-O-Alk、-COOH、-COO-Alk及び-Halからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいピラゾリル、

n: 0又は1、

B: フェニレン、含窒素飽和環の2価基又はAlkで置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環の2価基、

X: -NR¹-CR²R³-, -CR²R³-NR¹-, -NR¹-SO₂-, -SO₂-NR¹-又は-CR⁴=CR⁵-

R¹: -H、-OH、-Alk、-O-Alk又は-CO-Alk、

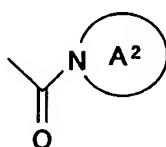
R², R³: 同一若しくは異なって、-H又は-Alk、又はR²及びR³が一体となって=O又は=S、

R⁴, R⁵: 同一若しくは異なって、-H、-Hal、-ハロゲノ低級アルキル又は-Alk、

A: 1個以上の置換基を有していてもよいベンゼン環; 1個以上の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリアル; 1個以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル; 1個以上の置換基を有し

ていてもよい含窒素飽和環；1個以上の置換基を有していてもよい低級アルケニル；1個以上の置換基を有していてもよい低級アルキニル；又は1個以上の置換基を有していてもよいAlk、

又は、AはXと一体となり、式

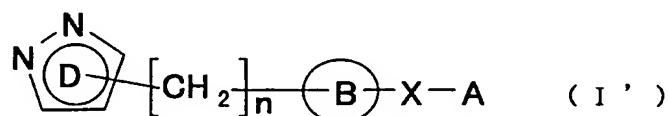


(式中、A²は、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル、及びインドリニルからなる群から選択される含窒素ヘテロ環であって、該ヘテロ環は1個以上の置換基を有していてもよい。)で示される基を形成してもよい。

但し、

- (1) Dが3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、nが0、Bが1,4-フェニレン、且つXがNHCOのとき、Aは4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル以外の基を、
- (2) Dが1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル、nが0、Bがチオフェン-2,5-ジイル、且つXがCONHのとき、Aは4-クロロフェニル以外の基を、
- (3) Dが1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル、nが0、Bがチオフェン-2,5-ジイル、且つXがCONHのとき、Aはベンジル以外の基を、
- (4) Dが4-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル、nが0、Bが1,4-フェニレン、且つYがNHCOのとき、Aはトリクロロビニル以外の基を、また、
- (5) Dが1H-ピラゾール-1-イル、nが0、Bが1,4-フェニレン、且つYがNHCOのとき、Aが2-エトキシビニル以外の基を、それぞれ示す。以下同様。)

また、本発明は、下記一般式 (I') で示されるピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物、特に、カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害用医薬組成物に関する。好ましくは、IL-2 産生阻害剤、アレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患の予防若しくは治療剤、気管支喘息若しくは関節リウマチの予防若しくは治療剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を表す。)

D: -Alk, -低級アルケニル、-低級アルキニル、-ハロゲン低級アルキル、-Alk-シクロアルキル、-Alk-O-Alk、-シクロアルキル、-O-Alk、-COOH、-COO-Alk 及び -Hal からなる群から選択される 1~3 個の置換基を有していてもよいピラゾリル、

n: 0 又は 1

B: フェニレン、含窒素飽和環の 2 価基又は Alk で置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環の 2 価基、

X: -NR¹-CR²R³-, -CR²R³-NR¹-, -NR¹-SO₂-, -SO₂-NR¹- 又は -CR⁴=CR⁵-

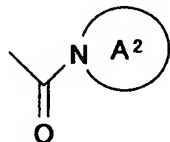
R¹: -H、-OH、-Alk、-O-Alk 又は -CO-Alk、

R², R³: 同一若しくは異なって、-H 又は -Alk、又は R² 及び R³ が一体となって =O 又は =S、

R⁴, R⁵: 同一若しくは異なって、-H、-Hal、-ハロゲン低級アルキル 又は -Alk、

A: 1 個以上の置換基を有していてもよいベンゼン環; 1 個以上の置換基を有していてもよい単環若しくは 2 乃至 3 環式縮合ヘテロアリール; 1 個以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル; 1 個以上の置換基を有していてもよい含窒素飽和環; 1 個以上の置換基を有していてもよい低級アルケニル; 1 個以上の置換基を有していてもよい低級アルキニル; 又は 1

個以上の置換基を有していてもよいA¹k、
又は、AはXと一体となり、式



(式中、A²は、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル、及びインドリニルからなる群から選択される含窒素ヘテロ環であって、該ヘテロ環は1個以上の置換基を有していてもよい。)で示される基を形成してもよい。以下同様。)

上記一般式(I')には、以下の公知化合物が含まれる。

- (1) D : 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、n : 0、B : 1, 4-フェニレン、Y : NHCO、且つA : 4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イルである化合物(以下化合物Aと略記する)、
- (2) D : 1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル、n : 0、B : チオフェン-2, 5-ジイル、Y : CONH、且つA : 4-クロロフェニルである化合物(以下化合物Bと略記する)、
- (3) D : 1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル、n : 0、B : チオフェン-2, 5-ジイル、Y : CONH、且つA : ベンジルである化合物(以下化合物Cと略記する)、
- (4) D : 4-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル、n : 0、B : 1, 4-フェニレン、Y : NHCO、且つA : トリクロロビニルである化合物(以下化合物Dと略記する)、及び
- (5) D : 1H-ピラゾール-1-イル、n : 0、B : 1, 4-フェニレン、Y : NHCO、且つA : 2-エトキシビニルである化合物(以下化合物Eと略記する)。

しかしながら、化合物A~Dは、MAYBRIDGE社試薬カタログ(UK, Cornwall, 1995年8月発行)にSEW04225、KM02940、

KM03000及びGK02421として記載されているが、その用途については医薬用途は勿論、その他の用途についても全く報告が無い。また、化合物Eは特開昭61-82号に医薬品の製造原料として開示されているが、その薬理作用に関しては全く記載が無い。よって、これらの公知化合物を含む医薬組成物は新規である。

本発明の一般式(I)若しくは(I')の好ましい化合物としては、Dのピラゾリル基が、少なくとも1つのトリフルオロメチル基で置換されたピラゾリル、特に1H-ピラゾール-5-イル若しくは1H-ピラゾール-1-イルであるピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

以下、本発明の他の好ましい化合物を列記する。

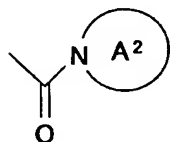
- 1) Aが1個以上のF群の置換基を有していてもよいフェニル；1個以上のF群の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール；1個以上のF群の置換基を有していてもよいシクロアルキル；1個以上のF群の置換基を有していてもよい含窒素飽和環；1個以上のG群の置換基を有していてもよい低級アルケニル；1個以上のG群の置換基を有していてもよい低級アルキニル；又は1個以上のG群の置換基を有していてもよいAlkであり、ここに、

F群は、-Alk、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-Hal、-NH₂、-NH(Alk)、-N(Alk)₂、-NO₂、-CN、-OH、-O-Alk、-O-CO-Alk、-SH、-S-Alk、-COOH、-COO-Alk、-CO-Alk、-CHO、-CONH₂、-CONH(Alk)、-CON(Alk)₂、-SO-Alk、-SO₂-Alk、-SO₂NH₂、-SO₂NH-(Alk)、-SO₂N(Alk)₂、-アリール、-シクロアルキル、-O-Alk-O-、-ハロゲン/低級アルキル、-Alk-NH₂、-Alk-NH(Alk)、-Alk-N(Alk)₂、-Alk-OH、-Alk-O-Alk、-Alk-SH、-Alk-S-Alk、-Alk-COOH、-Alk-COO-Alk、-Alk-CO-Alk、-Alk-CHO、-Alk-CONH₂、-Alk-CONH(Alk)、-Alk-CON(Alk)

$k)_2$ 、 $-Alk-SO-Alk$ 、 $-Alk-SO_2-Alk$ 、 $-Alk-SO_2NH_2$ 、 $-Alk-SO_2NH(Alk)$ 、 $-Alk-SO_2N(Alk)_2$ 、 $-Alk$ -アリール及び $-Alk$ -シクロアルキルからなる群であり、

G群は、 $-Hal$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(Alk)$ 、 $-N(Alk)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-Alk$ 、 $-O-CO-Alk$ 、 $-SH$ 、 $-S-Alk$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-Alk$ 、 $-CO-Alk$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(Alk)$ 、 $-CON(Alk)_2$ 、 $-SO-Alk$ 、 $-SO_2-Alk$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(Alk)$ 、 $-SO_2N(Alk)_2$ 、1個以上のF群の置換基を有していてもよいアリール、1個以上のF群の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール、1個以上のF群の置換基を有していてもよいシクロアルキル及び1個以上のF群の置換基を有していてもよい含窒素飽和環からなる群であり、

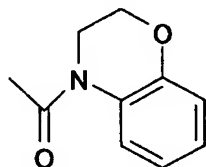
又は、AはXと一体となり、式



(式中、 A^2 は、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル、及びインドリニルからなる群から選択される含窒素ヘテロ環であって、該ヘテロ環は1個以上のF群の置換基を有していてもよい。)で示される基を形成してもよい、

2) Bが、フェニレン；ピペリジン-1, 4-ジイル；又は Alk で置換されていてもよい、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジンからなる群から選択される単環芳香族ヘテロ環の2価基であり、Xが、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(OH)-CO-$ 、

$-N(A1k)-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CO-N(OH)-$ 、 $-CO-N(A1k)-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 又は $-CH=C(Ha1)-$ であり、Aが、1個以上のF群の置換基を有していてもよいアリール；1個以上のF群の置換基を有していてもよい、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、イソキノリル、キノリル、キノキサニル、フタラジニル、イミダゾピリジル、キナゾリニル及びシンノリニルからなる群から選択される単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール；シクロアルキル；1個以上のA1kで置換されていてもよい、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択される含窒素飽和環；1個以上のHa1で置換されていてもよい低級アルキニル；1個以上のHa1で置換されていてもよい低級アルケニル；又は1個以上のHa1で置換されていてもよいA1kであり、F群が、 $-A1k$ 、 $-$ 低級アルケニル、低級アルキニル、 $-Ha1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(A1k)$ 、 $-N(A1k)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-A1k$ 、 $-O-CO-A1k$ 、 $-SH$ 、 $-S-A1k$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-A1k$ 、 $-CO-A1k$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(A1k)$ 、 $-CON(A1k)_2$ 、 $-SO-A1k$ 、 $-SO_2-A1k$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-(A1k)$ 及び $-SO_2N(A1k)_2$ からなる群であるか、
 又は、AはXと一体となり、式



で示される基を形成してもよい、

3) n が0、 D が、 $-Alk$ 、 $-ハロゲン低級アルキル$ 、 $-COOH$ 及び
 $-COO-Alk$ からなる群から選択される置換基1乃至3個を有していてもよいピラゾリルであり、 B が、フェニレン又は Alk で置換されていてもよい、チオフェン、フラン、チアゾール、ピリジン及びピリミジンからなる群から選択される単環芳香族ヘテロ環の2価基であり、 X が、 $-NH-CO-$ 、 $-N(OH)-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 又は $-CO-N(Alk)-$ であり、且つ A が、 $-Alk$ 、 $-Hal$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(Alk)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-Alk$ 及び
 $-COO-Alk$ からなる群から選択される1個以上の置換基を有していてもよいフェニル； Alk で置換されていてもよい、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル及びイソキノリルからなる群から選択される単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール；シクロアルキル；1個以上の Hal で置換されていてもよい低級アルケニル；又は Alk である、又は

4) X が、 $-NH-CO-$ 又は $-CO-NH-$ である、
ピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

特に好ましくは、 D が1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イルであり、且つ A が Hal で置換されていてもよいフェニルであるか、又は D が3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イルであり、且つ A が Alk で置換されていてもよい、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル及びピリジルからなる群から選択される単環ヘテロアリールである、ピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

本明細書中「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個を有する直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。好ましい基としては、「低級アルキル(Alk)」としてはメチル、エチル、プロピル等が、「低級アルケニル」としてはビニル、1-プロペニル、1, 2-ジメチル-1-プロペニル等が、「低級アルキニル」としてはエチニル等が挙げられる。「ハロゲン原子(Hal)」としては、

I, Br, F及びClである。「ハロゲン低級アルキル」としては、1以上のHalで置換されたAlkであり、特に好ましくはトリフルオロメチルである。「アリール」としては、炭素数6乃至14個のアリール基であり、好ましくはフェニル及びナフチルである。「シクロアルキル」としては、炭素数3乃至8個のシクロアルキルであり、好ましくはシクロプロピル及びシクロヘキシルである。

「単環芳香族ヘテロ環の2価基」としては、N, S及びO原子から選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至6員単環芳香族ヘテロ環の2価基であり、特に好ましくは、フラン-2, 5-ジイル、チオフェン-2, 5-ジイル、チアゾール-2, 5-ジイル、ピリジン-2, 5-ジイル及びピリミジン-2, 5-ジイルである。「フェニレン」としては、好ましくは1, 4-フェニレンである。

「単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール」としては、異項原子としてO, S又はN原子を1乃至5個包含する5乃至6員単環若しくは2乃至3環式縮合環である。「含窒素飽和環」としては、環原子としてN原子を1乃至2個包含し、更にO若しくはS原子を1個含んでもよい5乃至6員含窒素飽和ヘテロ環である。「含窒素飽和環の2価基」としては、好ましくはピペリジン-1, 4-ジイルである。nが0であるとき、DとBは直接結合する。

本発明の置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。また、本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があります、これに基づく(R)体、(S)体の光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

本発明化合物(I)又は(I')は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、好ましくは、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリ

ウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

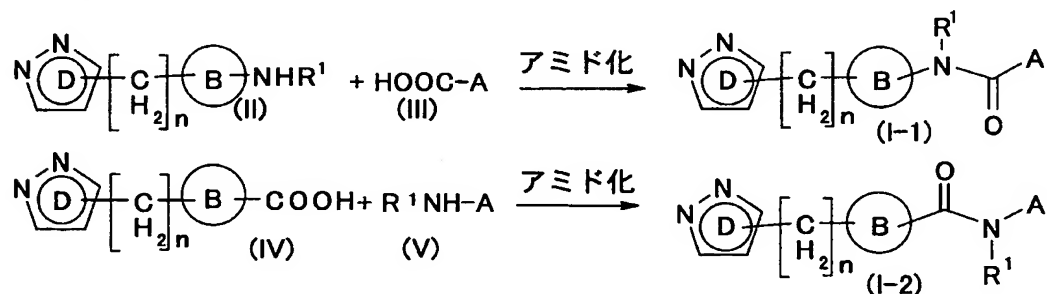
さらに、本発明は、本発明化合物（I）又は（I'）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

（製造法）

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン（Greene）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下に本発明化合物の代表的な製造法について説明する。

第1製法



この製法は、前記反応式に示すように、一般式（II）又は（V）で表されるアミン誘導体と一般式（III）又は（IV）で表されるカルボン酸誘導体とをアミド化反応に付すことによって、本発明化合物（I-1）又は（I-2）を得る方法である。

この第1製法において用いることのできるカルボン酸誘導体（III）又は（

I V) は、遊離カルボン酸又はその反応性誘導体であり、反応性誘導体としては、例えば、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド；酸アジド；メタノール、エタノール、ベンジルアルコール、置換していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等を用いて調製できる活性エステル；対称酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物等が挙げられる。これらの反応性誘導体は市販のものを用いるか、又は常法により製造することができる。

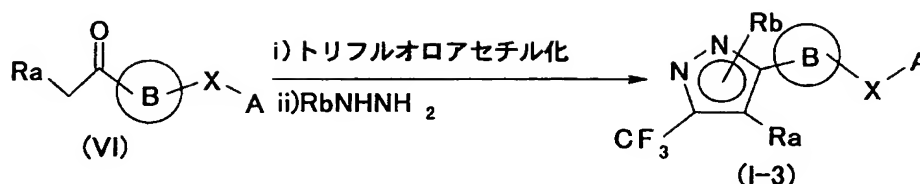
アミド化反応は常法により行うことができる。

遊離カルボン酸を用いる場合には、反応の際に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (WSCD) 等の縮合剤、あるいは、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジスクシンイミジルカルボナート、ジフェニルホスホリルアジド、オキシ塩化リン、三塩化リン、トリフェニルホスフィン/N-プロモスクシンイミド等のカルボン酸の活性化剤を用いることが好ましい。

反応は一般式 (I I) 又は (V) で表されるアミン誘導体と一般式 (I I I) 又は (I V) で表されるカルボン酸誘導体とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、反応に不活性な有機溶媒、例えばピリジン、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エーテル、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン (DCE)、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸エチル、アセトニトリル等の溶媒中にて行われる。反応温度は反応誘導体の種類によって適宜選択される。

反応性誘導体の種類によっては、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基を添加することが、反応を促進させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

第2 製法



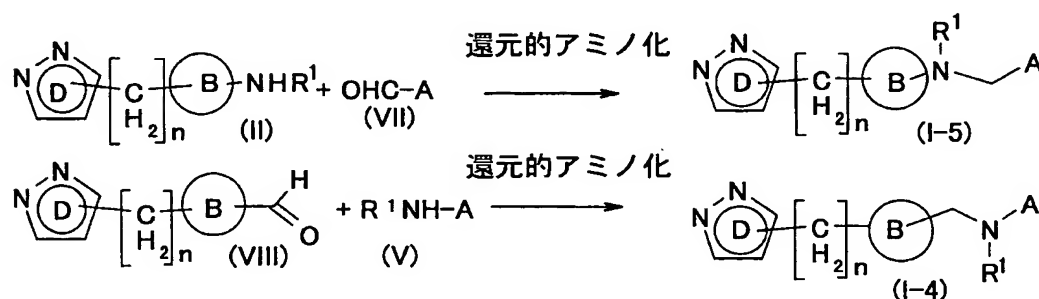
(式中、R a 及び R b は H 又は A l k を示す。)

本製法は、一般式 (V I) で表される化合物のケトンに隣接する炭素原子をトリフルオロアセチル化した後、ヒドラジン誘導体と反応させて環化することによって本発明化合物 (I - 3) を得る方法である。

第 1 工程のトリフルオロアセチル化は、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、アルカリ金属ヘキサメチルジシラジド、アルカリ金属ヒドリド、アルキルリチウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、トリフルオロアセチル化剤 (例えば、エチル トリフルオロアセタート、無水トリフルオロ酢酸等) を、メタノール、エタノール、1, 3 - ジメチルイミダゾリジン - 2 - オン (D M I) 、THF、DMF 等の溶媒中、 -78°C から加熱還流下で反応させることにより行うことができる。

第 2 工程の環化反応は、第 1 工程で得た化合物とヒドラジン誘導体を、酢酸、塩酸等の酸、或いはチタニウム (I V) イソプロポシキド、チタニウム (I V) クロリド、ボロントリフルオリド - ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、又は非存在下で、メタノール、エタノール等の溶媒中、或いは無溶媒で反応させることにより行うことができる。この反応は、冷却下乃至加熱還流下で行うことができる。

第 3 製法



この製法は、前記反応式に示すように、一般式 (I I) 又は (V) で表される

アミン誘導体と、一般式(VII)又は(VIII)で表されるアルデヒド誘導体の還元的アミノ化反応によって、本発明化合物(I-4)又は(I-5)を得る方法である。

この還元的アミノ化反応は、第一製法アミド化と同様の不活性溶媒中で両化合物を反応させ、生成するシッフ塩基を単離して、若しくは単離せずそのまま、該シッフ塩基を還元することにより行われる。シッフ塩基の生成は、前記ルイス酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、酢酸、塩酸等の酸触媒存在下、或いはモレキュラーシーブスや水酸化カリウム等の脱水剤の存在下又はジーンスタック(Dean-Stark)トラップを用いて生成する水を除去して行うのが有利である。反応温度は適宜設定されるが、室温乃至還流下が好ましい。

シッフ塩基の還元は金属水素化錯体(ナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド等)、あるいはボラン等の還元剤を加えて、 -20°C から加熱還流下で行うことができる。あるいは、酢酸、塩酸等の酸の存在下、又は非存在下で、還元触媒(例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等)を用いて、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、常圧から 50 kg/cm^2 の水素雰囲気下で、 0°C から 100°C の温度で反応させることによっても行うことができる。

Xが $-\text{SO}_2-\text{NR}^1-$ 若しくは $-\text{NR}^1-\text{SO}_2-$ である本願化合物は、カルボン酸誘導体に代えて、スルホン酸誘導体を用いる以外は前記第1製法と同様にして製造することができる。

Xが $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$ である化合物は、有機リン化合物とアルデヒドからホーナー-エモンズ(Horner-Emmons)反応、或いはヴィティッヒ(Wittig)反応により、オレフィンを形成することによって合成できる。本反応は、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヒドリド、トリエチルアミン、アルキルリチウム、フェニルリチウム等の塩基の存在下、THF、DMF等の溶媒中、 -78°C から加熱還流下で行うことができる。

Xのアミノ基若しくはアミド基の窒素原子のN-アルキル化、並びに、環窒素原子のN-アルキル化は、常法のN-アルキル化、例えば、アミン誘導体と、ハロゲン原子又は有機スルホン残基等の常用の脱離基を有するアルキル化合物とを

、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムヒドリド等の塩基の存在下、又は非存在下で、DMF、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、又は無溶媒で、冷却下乃至還流下で反応させることによって行うことができる。

また、その他各環への置換基の導入、基の修飾並びに保護基の除去等は常法により行うことができる。

(原料化合物の製法)

上記製造法の原料化合物は、市販されているか、当業者に公知の方法で容易に合成することができる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩、水和物あるいは各種の溶媒和物として単離され精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的なラセミ分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬組成物の活性成分として有用である。特にCRACC阻害作用及びIL-2産生抑制作用を有しており、CRACC阻害剤又はIL-2産生阻害剤として有用である。

特に、CRACCやIL-2産生の関与するアレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患の予防治療剤として有用である。ここで、アレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患としては、気管支喘息、乾癬、アトピー性皮膚炎を含むアトピー性疾患、クローン病を含む炎症性大腸疾患、消化性潰瘍、腎炎、肝炎、膵炎、膠原病、関節リウマチ、変形性関節炎、移植時の拒絶反応等、CRACC若しくはIL-2産生が関与する各種疾患が包含される。

本発明化合物の上記疾患への有用性は、後記CRACC阻害作用及びIL

— 2 産生抑制作用等の *in vitro* の試験結果、更に気管支喘息の代表的疾患モデルである抗原誘発気道内好酸球浸潤モデル、T細胞活性化の関与する疾患モデル並びにマウスコラーゲン関節炎モデル等の動物疾患モデルを用いた各種試験結果より明らかである。また、本発明化合物は IL-4 および IL-5 産生抑制作用、MMP-1 産生抑制作用、TNF α 産生抑制作用等をも有しており、これらの結果からも上記疾患への有用性が支持されている。

一方、CRACC 阻害剤は細胞増殖に対する抑制作用を有することから、悪性腫瘍、動脈硬化、多臓器硬化症、各種線維症および火傷におけるケロイド等といった増殖性あるいは進行性の疾患の予防又は治療に有用である。また、CRACC 阻害剤は肥満細胞、炎症性細胞あるいはアストロサイトといった末梢あるいは中枢組織において炎症反応に関与する細胞の活性化を抑制することより、虚血再灌流傷害、頭部外傷、脳梗塞および心筋梗塞といった組織傷害に対する保護作用も期待される。

殊に、VOCC に対して CRACC 選択的阻害作用を有する本発明化合物は、VOCC 阻害に起因する中枢神経あるいは血管平滑筋等で生じる好ましくない作用を伴うことなく、CRACC 阻害作用を発現することができ有用である。

以下、本発明化合物の薬理作用を証明するための試験及び結果を示す。

(1) CRACC 阻害作用

カルシウム指示蛍光色素 fura-2 ($1\ \mu\text{M}$) をロードした Jurkat 細胞 ($6 \times 10^6/\text{ml}$) 懸濁液 $100\ \mu\text{l}$ を各ウエル中に分注した 96 ウエル・マイクロプレートを用意した。カルシウムポンプ阻害剤 (サプシガルギン) 刺激細胞内カルシウム濃度上昇は、最終濃度の 2 倍濃度の被験薬ならびに $2\ \mu\text{M}$ サプシガルギン (最終濃度、 $1\ \mu\text{M}$) を含むハンクス平衡塩溶液 $100\ \mu\text{l}$ を各ウエルに添加することで惹起し、添加 30 分後に励起波長 $340\ \text{nm}/500\ \text{nm}$ および励起波長 $380\ \text{nm}/500\ \text{nm}$ によって得られた 2 つの蛍光強度より蛍光強度比 (R) を算出した。この蛍光強度比算出時には、事前に細胞の存在しない系を用い同様の方法で被験薬自身の自家蛍光を測定し、自家蛍光による fura-2 蛍光に対する影響を補正した。

細胞内カルシウム濃度は $25 \mu\text{M}$ イオノマイシン刺激によって得られた最大反応蛍光強度比 (R_{max})、 $5 \mu\text{M}$ イオノマイシン + 1mM EGTA 刺激によって得られた最小反応蛍光強度比 (R_{min})、励起波長 380nm 励起時のカルシウム結合色素の蛍光効率 (S_{b_2}) ならび励起波長 380nm 励起時のカルシウム解離色素の蛍光効率 (S_{f_2}) により計算式より求めた。

計算式：細胞内カルシウム濃度 (nM) = $224 \times [(R - R_{\text{min}}) / (R_{\text{max}} - R)] \times [S_{f_2} / S_{b_2}]$

求められた各濃度被験薬存在下の細胞内カルシウム濃度ならびに溶媒単独により求められた対照群の細胞内カルシウム濃度より、各濃度被験薬による細胞内へのカルシウム流入阻害 (CRACC 阻害) 率を求め 50% の CRACC 阻害を示す濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

(2) VOCC 阻害作用に対する選択性

カルシウム指示蛍光色素 fura-2 ($1 \mu\text{M}$) をロードした PC12-h5 ラット神経芽細胞 ($2 \times 10^6 / \text{ml}$) 懸濁液 $100 \mu\text{l}$ を各ウエル中に分注した 96 ウエル・マイクロプレートを用意した。高濃度塩化カリウム刺激細胞内カルシウム濃度上昇は、最終濃度の 2 倍濃度の被験薬ならびに 100mM KCl (最終濃度, 50mM) を含むハックス平衡塩溶液 $100 \mu\text{l}$ を各ウエルに添加することで惹起し、添加 20 分後に励起波長 $340 \text{nm} / 500 \text{nm}$ および励起波長 $380 \text{nm} / 500 \text{nm}$ によって得られた 2 つの蛍光強度より蛍光強度比 (R) を算出した。この蛍光強度比算出時には、事前に細胞の存在しない系を用い同様の方法で被験薬自身の自家蛍光を測定し、自家蛍光による fura-2 蛍光に対する影響を補正した。

前記 CRACC 阻害作用と同様にして、VOCC 阻害作用の IC_{50} 値を算出し、比較した。

実施例 1、5、32、36、38、50、53 及び 72 の新規化合物、並びに化合物 A 及び化合物 D (いずれも MYBRIDGE 社より購入) の公知化合物の CRACC 阻害活性 (IC_{50} 値) は、 $0.51 \sim 0.050 \mu\text{M}$ の範囲であった。また、これらの化合物の CRACC 阻害活性は VOCC 阻害

活性に比して16～200以上良好であり、選択性を有していた。

(3) IL-2 産生阻害作用

Jurkat 細胞を用いて、S. Clare Chung 等, Br. J. Pharmacol., 113:861-868 (1994) 記載の方法に従って、IL-2 産生阻害活性を試験し、その IC_{50} 値を求めた。

実施例 1、5、32、36、38、50、53 及び 72、並びに化合物 A 及び化合物 D の IC_{50} 値は、1 μ M 以下であった。

(4) TNCB 誘発接触性過敏症 (TNCB-induced Contact Hypersensitivity) に対する作用

5 週齢雄性 ICR マウス (SLC) を用いて、Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc. 1994) に記載された方法とほぼ同様にして TNCB 誘発接触性過敏症に対する本発明化合物の効果を試験した。本発明化合物は、用量依存的な TNCB 誘発接触性過敏症抑制効果を示した。

(5) マウス ConA 誘発肝障害モデルに対する肝障害抑制作用

4～5 週齢の雌性 Balb/c マウス (SLC) を用いて、G. Tiegs ら、J. Clin. Invest., 90:196-203 (1992) の方法とほぼ同様の方法を用いて試験を行った。本発明化合物は用量依存的な肝障害抑制効果を示した。

(6) マウスコラーゲン関節炎モデルに対する関節炎抑制作用

5 週齢の雄性 DBA/1J マウス (日本チャールスリバー) を用いて、Fumio Nishikaku and Yoshihiko Koga, Immunopharmacology, 25, 65-74 (1993) 並びに、Fuminori Kato, Masanao Nomura and Kyoko Nakamura, Annals of the Rheumatic Disease, 55, 535-539 (1996) に記載の方法に準じて、関節炎抑制作用を試験した。本発明化合物は有意な関節炎抑制効果を示した。

(7) 好酸球浸潤抑制作用 (Antigen-induced airway eosinophilia (rat))

4 週齢の雌性 BN ラット (日本チャールズリバー) を用いて、W. Elwood

ら、Inflamm. Res., 44:83-86 (1995)に記載の方法とほぼ同様にして、好酸球浸潤抑制作用を試験した。なお、静脈内投与の場合抗原曝露 30 分前に、経口投与の場合抗原曝露 1 時間前と 3 時間後に薬物を投与した。

本発明化合物は、本試験において、総白血球数並びに好酸球数を減少させ、好酸球の浸潤を抑制した。

本発明化合物 (I') 又はその塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物は、一般式 (I') で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び

生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から10mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から1mg/kgが適当で、数日毎に又は1日1回乃至複数に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

参考例1

2-アセチルチアゾールとメタノールの混合物に、氷冷下でナトリウムメトキシドを加え、室温で20分間攪拌した。反応液に、氷冷下でエチルトリフルオロアセタートを加え、加熱還流下で19時間攪拌した後、常法により精製し、これに、メチルヒドラジン、酢酸及びエタノールを加え、加熱還流下で30分間攪拌した後、常法により精製して、2-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チアゾールを得た。

参考例2

ジイソプロピルアミンとTHFの混合物に、-30℃以下でn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.6M)を加え、-30~-50℃で15分間攪拌した。反応液に-60℃以下で2-プロピオニルチオフェンを加え、-60℃以下

で90分間攪拌した。反応液を、 -60°C に冷却した無水トリフルオロ酢酸とTHFの混合物に加え、 -60°C で1時間攪拌した後、常法により精製して、褐色油状物を得た。この褐色油状物に、ヒドラジン塩酸塩及びエタノールを加え、 50°C で2時間攪拌した後、常法により精製して、4-メチル-3-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを褐色固体として得た。

参考例3

3-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールとTHFの混合物に、 -60°C 以下でn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.6M)を加え、 0°C で50分間攪拌した。反応液に -60°C 以下でクロロギ酸エチルを加え、 -78°C で1時間攪拌した後、常法により精製して、淡黄色固体のエチル 5-(1-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキシラートとエチル 5-(1-エトキシカルボニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシラートの混合物を得た。この混合物と炭酸水素ナトリウム、エタノール、1,4-ジオキサン及び水の混合物を室温で3日間攪拌した後、常法により精製して、エチル 5-(5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキシラートを無色粉状晶として得た。これを常法により塩基で加水分解し、5-(5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボン酸を得た。

参考例4

2-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チアゾールとTHFの混合物に、 -50°C 以下でn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.6M)を加え、 -50°C 以下で90分間攪拌した。反応液に -20°C 以下でクロロギ酸エチルを加え、 -20°C 以下で15分間攪拌した後、常法により精製して、エチル 2-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チアゾール-5-カルボキシラートを得た。これを常法により塩基で加水分解し、2-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チアゾール-5-カルボン酸を得た。

参考例5

エチル 5-(5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) チオフェン-2-カルボキシラート、エチルヨージド、炭酸カリウム及びDMFの混合物を室温で9時間攪拌した。通常の処理により得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=15:1)で溶出し、エチル 5-(1-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) チオフェン-2-カルボキシラートを無色針状晶として得た。また、前記シリカゲルクロマトグラフィー処理において、更に溶出液をn-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1に変えて溶出し、エチル 5-(1-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル) チオフェン-2-カルボキシラートを淡黄色油状物として得た。これらの化合物を常法により塩基で加水分解し、a) 5-(1-エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) チオフェン-2-カルボン酸、及びb) 5-(1-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル) チオフェン-2-カルボン酸を得た。

参考例6

参考例5と同様にしてa) 5-(1-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) チオフェン-2-カルボン酸、及びb) 5-(1-イソプロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル) チオフェン-2-カルボン酸を得た。

参考例7

4-メチル-3-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールとn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液(1.6M)を反応させ、更に-50℃以下でクロロギ酸エチルを加え、-50℃以下で30分間攪拌した後、常法により精製して、黄色油状物を得た。これを常法により加水分解して、5-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) チオフェン-2-カルボン酸を無色粉状晶として得た。

参考例8

5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル) チオフェン-2-カルボン酸、オキザリルクロリド、DMF及びDCEの混合物を室温で90分間攪拌した後、常法により処理して、5-(1-メチル

－3－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール－5－イル) チオフェン－2－カルボニルクロリドを褐色固体として得た。

参考例 9

5－(1－メチル－3－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール－5－イル) チオフェン－2－カルボン酸と、ジフェニルホスホリルアジド、トリエチルアミン及びトルエンの混合物を50℃で30分間攪拌した。反応液にtert－ブタノールを加え、80℃で5時間攪拌した後、常法により精製して、tert－ブチル 5－(1－メチル－3－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール－5－イル) チオフェン－2－カルバマートを淡黄色結晶として得た。

参考例 10

tert－ブチル 5－(1－メチル－3－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール－5－イル) チオフェン－2－カルバマート、トリフルオロ酢酸及びジクロロメタンの混合物を室温で2日間攪拌した後、常法により精製、造塩して、5－(5－アミノ－2－チエニル)－1－メチル－3－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール塩酸塩を淡黄色粉状晶として得た。

参考例 11

1－(4－ニトロフェニル)－3, 5－ビス(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾールの水性エタノール溶液に、氷冷下で亜鉛末と塩化アンモニウムを加え、20℃以下で30分攪拌した。反応液中の不溶物をセライト濾過により除去した後、濾液を常法により処理して、1－(4－ヒドロキシアミノフェニル)－3, 5－ビス(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾールを無色固体として得た。

参考例 12

5－(1－メチル－5－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール－3－イル) チオフェン－2－カルボキシアリデヒド、硝酸銀粉末及びエタノールの混合物に、氷冷下で5規定水酸化ナトリウム水溶液とエタノールの混合物を室温で1時間攪拌した後、常法により精製して、5－(1－メチル－5－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール－3－イル) チオフェン－2－カルボン酸を無色粉末として得た。

実施例 1

4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 (108 mg)、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アニリン (223 mg)、WSCD塩酸塩 (152 mg) 及びDCE (5 ml) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加え、生成物をジエチルエーテル (5 ml) と酢酸エチル (10 ml) の混合溶媒で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1~2:1) で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4-メチル-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] チアゾール-5-カルボキシアニリド (143 mg) を無色針状晶として得た。

実施例 2

4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] アニリン (150 mg)、トリエチルアミン (57 mg) 及びTHF (2 ml) の混合物に、氷冷下で4-クロロベンゾイルクロリド (88 mg) 及びTHF (2 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4-クロロ-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンズアニリド (105 mg) を無色粉状晶として得た。

実施例 3

4'-クロロ-5-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル) チオフェン-2-カルボキシアニリド (360 mg)、メチルヨード (199 mg)、炭酸カリウム (129 mg) 及びDMF (5 ml) の混合物を、室温で3日間攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有

機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝9：1～4：1）で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4'-クロロ-5-（1，4-ジメチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル）チオフェン-2-カルボキシアニリド（13mg）を無色粉状晶として得た。

実施例 4

実施例 3 のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理において、実施例 3 の化合物の後から溶出した化合物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4'-クロロ-5-（1，4-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）チオフェン-2-カルボキシアニリド（86mg）を無色粉状晶として得た。

実施例 5

2-クロロアニリン（68mg）、ピリジン（42mg）及びジクロロメタン（2ml）の混合物に、氷冷下で5-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）チオフェン-2-カルボニルクロリド（150mg）とジクロロメタン（1.5ml）の混合物を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶して、2'-クロロ-5-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）チオフェン-2-カルボキシアニリド（80mg）を無色結晶として得た。

実施例 6

2-アミノ-1-メチルピロール塩酸塩（202mg）、炭酸カリウム（553mg）、THF（2ml）及び水（4ml）の混合物に、5-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）チオフェン-2-カルボニルクロリド（295mg）とTHF（3ml）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した

後、抽出液を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～3：2）で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、N-（1-メチル-2-ピロリル）-5-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）チオフェン-2-カルボキサミド（126mg）を淡黄色粉状晶として得た。

実施例7

70%エチルアミン水溶液（1ml）及びTHF（2ml）の混合物に、5-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）チオフェン-2-カルボニルクロリド（150mg）とTHF（2ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、N-エチル-5-（1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル）チオフェン-2-カルボキサミド（96mg）を無色粉状晶として得た。

実施例8

2-アミノチアゾール（68mg）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1ml）及びジクロロメタン（1ml）の混合物に、5-（1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル）チオフェン-2-カルボニルクロリド（100mg）とジクロロメタン（2ml）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～2：1）で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄して、5-（1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル）-N-（2-チアゾリル）チオフェン-2-カルボキサミド（68mg）を無色固体として得た。

実施例 9

3'-アセチル-4-クロロベンズアニリド (1.00g) とメタノール (10ml) の混合物に、氷冷下でナトリウムメトキシド (257mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に、氷冷下でエチルトリフルオロアセタート (0.522ml) を加え、加熱還流下で3日間攪拌した。反応混合物に水 (50ml) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 ~ 1:1) で精製して、淡黄色油状物を得た。このものとメチルヒドラジン (0.122ml)、酢酸 (1ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を、加熱還流下で15時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1) で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4-クロロ-3'-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアニリド (60mg) を無色粉状晶として得た。

実施例 10

実施例 9 のシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理において、実施例 9 の化合物の後から溶出した化合物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4-クロロ-3'-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアニリド (134mg) を無色粉状晶として得た。

実施例 11

5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)チオフェン-2-カルボキシアルデヒド (260mg)、4-クロロアニリン (134mg)、酢酸 (0.1ml) 及びジクロロメタン (3ml) の混合物にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (530mg) を加え、

室温で2時間20分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10ml）を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1～6：1）で精製して、3-[5-[(4-クロロアニリノ)メチル]-2-チエニル]-1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール（313mg）を無色固体として得た。

実施例12

エチル 1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（150mg）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（1ml）、及びエタノール（2ml）の混合物を、45℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に1規定塩酸水溶液（2ml）を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶して、1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（91mg）を無色粉状晶として得た。

実施例13

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸（198mg）、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アニリン（206mg）、WSCD塩酸塩（172mg）及びTHF（3ml）の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；n-ヘキサン：酢酸エチル=7：1～5：1）で精製して、tert-ブチル 4-[4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニルアミノカルボニル]ピペリジン-1-カルボキシレート（279mg）を無色非晶性固体として得た。このもの（263mg）と酢酸エチル

(2.6 ml) の混合物に、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (2.60 ml) を加え、室温で 2 時間 45 分攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、[4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-4-カルボキシアニリド塩酸塩 (201 mg) を無色粉状晶として得た。

実施例 14

エチル 1-(4-アミノフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (150 mg)、トリエチルアミン (76 mg) 及び THF (2 ml) の混合物に、氷冷下でメタンスルホンクロリド (80 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。以後、実施例 2 と同様の処理を行うことにより、エチル 1-(4-メタンスルホンルアミノフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (29 mg) を無色固体として得た。

実施例 15

5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシアルデヒド (583 mg)、ジエチル 4-クロロ- α -フルオロベンジルホスホナート (755 mg) 及び THF (8 ml) の混合物に、ジイソプロピルアミン (259 mg) と n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液 (1.6 規定、1.6 ml) より調製したリチウムジイソプロピルアミドを -60℃ で加え、徐々に室温まで昇温しながら 6 時間 30 分攪拌した。反応液に水 (10 ml) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 16:1~8:1) で精製して、5-[5-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロビニル]-2-チエニル]-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (32 mg) を黄色油状物として得た。

実施例 16

4-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン(540mg)とTHF(5ml)の混合物に、氷冷下で4-クロロフェニルイソシアナート(461mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水(10ml)を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣にアセトンとジエチルエーテルの混合溶媒を加え、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4'-クロロ-4-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシアニリド(391mg)を無色粉状晶として得た。

実施例17

1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(300mg)、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アニリン(200mg)、WSCD塩酸塩(162mg)、DMF(0.5ml)及びTHF(4ml)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に水(10ml)を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製した後、濃塩酸(0.1ml)とアセトン(3ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、減圧下で濃縮した。得られた残渣にエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒を加え、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1~2:3)で精製した後、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシアニリド(35mg)を無色粉状晶として得た。

上記の実施例と同様にして後記表 2～3 に記載の実施例化合物を得た。後記表 1 に、参考例化合物の構造式と物理化学的性状を、表 2～3 に実施例化合物の構造式と物理化学的性状をそれぞれ示す。また、表 4～5 に化学構造式を掲記する化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造される。

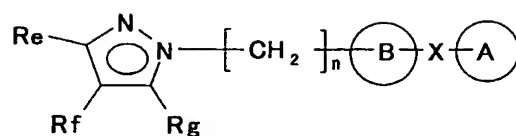
表中の略号は、Rex：参考例； Ex：実施例； Co：化合物番号； Sy：製造法（数字は前記実施例の番号を示し、当該化合物をこの前記実施例と同様の方法により製造した事を示す。）； Str：構造式； Dat：物理化学的性状（F：FAB-MS ($M+H$)⁺； FN：FAB-MS ($M-H$)； E：EI-MS； M：融点[℃]； (d)：分解； N1：NMR(DMSO- d_6 , TMS 内部標準) の特徴的ピーク δ ppm； N2：NMR($CDCl_3$, TMS 内部標準) の特徴的ピーク δ ppm)； 及び、*：その基が存在しないことを、それぞれ示す。

表 1

Rfx	Str	Dat
1		N2: 4.32(3H,s), 6.90(1H, s), 7.45(1H, d, J=3.3Hz), 7.93(1H, d, J=3.0Hz)
2		N2: 2.29(3H, s), 7.16(1H, dd, J=5.2, 3.7Hz), 7.25(1H, dd, J=4.0, 1.0Hz), 7.44(1H, dd, J=5.4, 1.0Hz), 10.86(1H, brs)
3		N1: 7.07(1H,s), 7.60(1H,d,J=3.7Hz), 7.76(1H,d,J=3.7Hz), 14.42(1H,brs)
4		N1: 4.26(3H, s), 7.56(1H, s), 8.52(1H, s)
5a)		N1: 1.42(3H,t,J=7.1Hz), 4.30(2H,q,J=7.2Hz), 7.46(1H,s), 7.58(1H,d,J=3.9Hz), 7.71(1H,d,J=3.6Hz), 13.18(1H,brs)
5b)		N1: 1.39(3H,t,J=7.2Hz), 4.37(2H,q,J=7.2Hz), 7.15(1H,s), 7.53(1H,d,J=3.9Hz), 7.80(1H,d,J=3.9Hz), 13.46(1H,brs)

6a)		N1: 1.49(6H,d,J=6.8Hz), 4.57-4.68(1H,m), 7.32(1H,s), 7.47(1H,d,J=3.9Hz), 7.50(1H,d,J=3.9Hz)
6b)		N1: 1.44(6H,d,J=6.9Hz), 4.77-4.88(1H,m), 7.08(1H,s), 7.48(1H,d,J=3.9Hz), 7.80(1H,d,J=3.6Hz)
7		N1: 2.28(3H, s), 7.53(1H, d, J=3.9Hz), 7.81(1H, d, J=3.9Hz), 13.53(1H, brs), 14.11(1H, brs)
8		N2: 4.09(3H, s), 6.78(1H, s), 7.30(1H, d, J=4.4Hz), 8.00(1H, d, J=3.9Hz)
9		N2: 1.54-1.56(9H+H2O,m), 4.00(3H, s), 6.50(1H, d, J=3.6Hz), 6.57(1H, s), 6.91(1H, d, J=3.9Hz)
10		N1: 3.96(3H, s), 6.29(1H, d, J=3.9Hz), 6.77(1H, s), 7.09(1H, d, J=3.9Hz), 7.1 (br)
11		F: 312
12		F: 277

表 2



Ex	Re	Rf	Rg	n		X	A	Sy	Dat
1	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		-	M:144-145 ; N1:2.64(3 H, s)
2	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		-	M:196-197 ; N1:7.82(1 H, s)
12	H	COOH	CF ₃	0		NHCO		-	M:>300
13	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		-	F:407
14	H	COOEt	CF ₃	0		NHSO ₂	Me	-	M:156-158
17	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		-	N1:10.23(1H, s)
18	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:183-185 ; N1:7.82(1 H, s)
19	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:174-175 ; N1:8.15(1 H, d, J=2.9Hz), 8.19(1 H, d, J=3.4Hz)
20	CF ₃	H	CF ₃	0		N(OH)-CO		1	M:126-129 ; N2:2.94(3 H, s), 7.10(1H, s)
21	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:166-168 ; N1:2.84(3 H, s), 7.83(1H, s)
22	Me	H	Me	0		NHCO		1	M:101-103
23	H	H	H	0		NHCO		1	M:184-186
24	H	COOEt	CF ₃	0		NHCO		8	M:201-202
25	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:158-159
26	H	COOEt	CF ₃	0		NHCO		1	M:118-120
27	CF ₃	H	H	0		NHCO		1	M:158-161


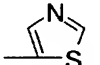

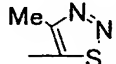
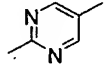
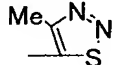

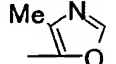

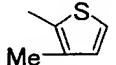

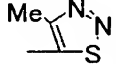

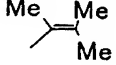


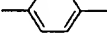






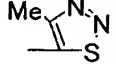

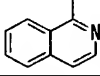

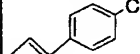
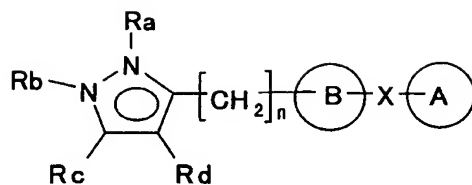

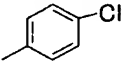

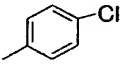

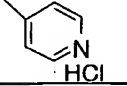

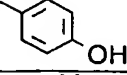

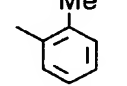

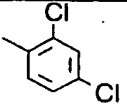

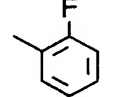

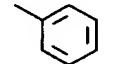

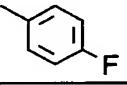

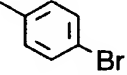

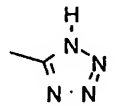



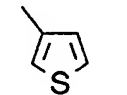

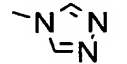

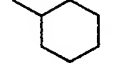
28	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:194-196
29	H	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:133-135
30	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:215-218
31	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:135-136
32	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:169-172 ; N1:2.48(3H, s)
33	CF ₃	H	CF ₃	1		NHCO		1	M:125-126
34	H	COOEt	CF ₃	0		NHCO		1	M:163-165
35	H	COOEt	CF ₃	0		NHCO		2	M:141-143
36	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:188-190 ; N1:9.14(1H, d, J=1.5Hz)
37	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:188-190
38	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:156 ; N1:3.90(3H, s)
39	CF ₃	H	CF ₃	0		CONH		1	F:422
40	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO		1	M:99-100
41	H	COOEt	CF ₃	0		NHCO		5	M:176-178


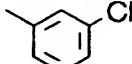

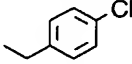

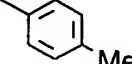

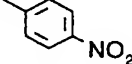

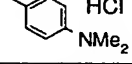



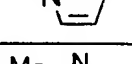

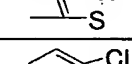

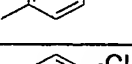

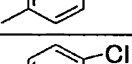

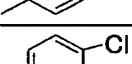

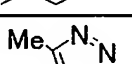

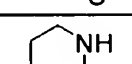

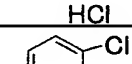

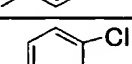

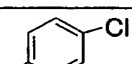

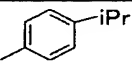

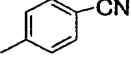


表 3



(I b)

Ex	Ra	Rb	Rc	Rd	n	B	X	A	Sy	Dat
3	*	Me	CF ₃	Me	0		CONH		-	M:210-213
4	Me	*	CF ₃	Me	0		CONH		-	M:192-196 ; N1:2.15(3H, s), 3.91(3H, s)
5	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		-	M:156 ; N2: 4.08(3H, s), 7.13(1H, dt, J=7.8, 1.5Hz)
6	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		-	M:158-159 ; N1:3.44(3H, s), 4.07(3H, s)
7	Me	*	CF ₃	H	0		CONH	Et	-	M:136-137
8	*	Me	CF ₃	H	0		CONH		-	M:244-246 ; N2:4.04(3H, s)
9	*	Me	CF ₃	H	0		NHCO		-	M:173-175 ; N2:4.02(3H, s)
10	Me	*	CF ₃	H	0		NHCO		-	M:150-153
11	*	Me	CF ₃	H	0		CH ₂ NH		-	M:113-115 ; N2:4.48(2H, s)
15	Me	*	CF ₃	H	0		CH=CF (cis)		-	E:386
16	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		-	M:163-165
42	*	H	CF ₃	H	0		CONH		1	M:246-247
43	Et	*	CF ₃	H	0		CONH		1	M:177 ; N1: 1.51(3H, t, J=7.3Hz), 4.36(2H, q, J=7.3Hz)
44	*	iPr	CF ₃	H	0		CONH		1	M:188-190 ; N1:4.59-4.70(1H, m)
45	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		1	M:204-206 ; N1:4.07(3H, s)

46	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		1	M:183-185 ; N2:4.13(3H,s), 6.78(1H,d,J=4.0 Hz)
47	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		2	M:163-164
48	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		8	M:247(d)
49	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		1	M:185-186 ; N1:9.32(1H, s), 10.17(1H, s)
50	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		2	M:159-161 ; N2:4.06(3H, s)
51	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		2	M:181-183 ; N2:4.08(3H, s)
52	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		2	M:147-148 ; N1:4.08(3H, s)
53	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		5	M:129-130 ; N2:4.07(3H, s)
54	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		8	M:189-192 ; N2:4.07(3H, s)
55	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		8	M:191-192 ; N2:4.07(3H, s)
56	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		2	M:285-287(d)
57	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		2	N2:4.07(3H, s)
58	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		2	M:166-168 ; N2:7.13(1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 7.31(1H, dd, J=5.2, 3.2Hz), 7.68(1H, dd, J=3.0, 1.5Hz)
59	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		5	M:207-210
60	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		8	M:140-141 ; N1:1.10-1.20(1H, m), 1.24-1.37(4H, m), 1.58-1.66(1H, m), 1.69-1.89(4H, m)

61	*	Me	CF ₃	H	0		CONH		1	M:156-157
62	*	Me	CF ₃	H	0		CONH		1	M:197-199
63	*	Me	CF ₃	H	0		CONH		5	M:205-207
64	*	Me	CF ₃	H	0		CONH		5	M:234-236 ; N2:4.04(3H, m)
65	*	Me	CF ₃	H	0		CONH		8	M:230
66	*	Me	CF ₃	H	0		CONH		1	M:195-196
67	*	Me	CF ₃	H	0		CONH		8	M:211-215
68	Me	*	CF ₃	H	0		NHCO		1	M:148-149 ; N1:2.86(3H, s)
69	Me	*	CF ₃	H	0		CONMe		5	M:136-137 ; N1:3.35(3H, s)
70	*	Me	CF ₃	H	0		NHCO		8	M:197-199
71	Me	*	CF ₃	H	0		NHCO		8	M:166-168 ; N1:11.92(1H, s)
72	Me	*	CF ₃	H	0		NHCO		9	M:187-188 ; N2:3.93(3H, s)
73	Me	*	CF ₃	H	0		NHCO		9	F:368 ; N1:2.83(3H, s)
74	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		13	M:265-266
75	Me	*	Me	H	0		CONH		1	M:198-200
76	Me	*	H	H	0		CONH		1	M:206-208
77	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		1	M:162-164
78	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		8	M:163-164
79	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		8	M:211-214


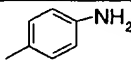

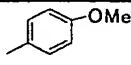

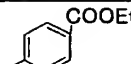

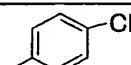

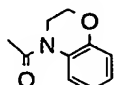
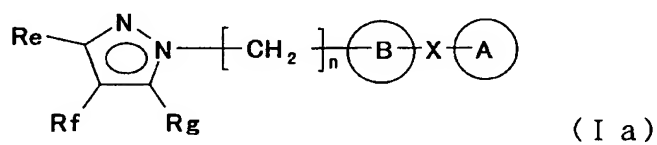
80	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		8	M:181-183
81	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		5	M:166-167
82	Me	*	CF ₃	H	0		CONH		5	M:183-185
83	Me	*	CF ₃	H	1		CONH		1	M:137-139
84	Me	*	CF ₃	H	0				2	M:153-155

表 4



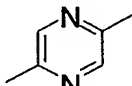
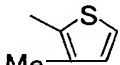
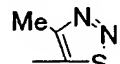
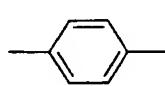
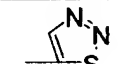
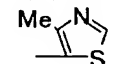
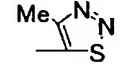
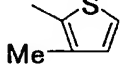
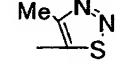
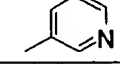
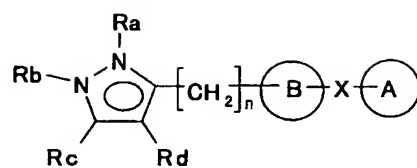
Co	Re	Rf	Rg	n	B	X	A
11	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO	
12	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO	
13	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCO	
14	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCS	
15	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCS	
16	CF ₃	H	CF ₃	0		NHCS	
17	CF ₂ CF ₃	H	CF ₂ CF ₃	0		NHCO	
18	CF ₂ CF ₃	H	CF ₂ CF ₃	0		NHCO	

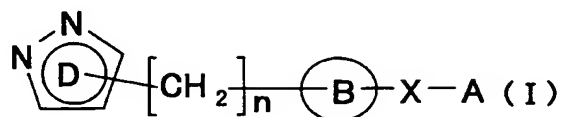
表 5



Co	Ra	Rb	Rc	Rd	n		X	A
1	*	Me	CF ₃	H	0		CONH	
2	Me	*	CF ₃	H	0		CONH	
3	*	Me	CF ₃	H	0		CONH	
4	Me	*	CF ₃	H	0		CONH	
5	*	Me	CF ₃	H	0		CSNH	
6	Me	*	CF ₃	H	0		CSNH	
7	Me	*	CF ₂ CF ₃	H	0		CONH	
8	*	Me	CF ₃	H	0		CONH	
9	Me	*	CF ₃	H	0		CONH	
10	*	Me	CF ₃	H	0		CONH	

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩



(式中の記号は以下の意味を表す。)

D: -Alk、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-ハロゲン低級アルキル、
-Alk-シクロアルキル、-Alk-O-Alk、-シクロアルキル、-O-Alk、-COOH、-COO-Alk及び-Halからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいピラゾリル、

n: 0又は1、

B: フェニレン、含窒素飽和環の2価基又はAlkで置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環の2価基、

X: -NR¹-CR²R³-, -CR²R³-NR¹-, -NR¹-SO₂-, -SO₂-NR¹-又は-CR⁴=CR⁵-

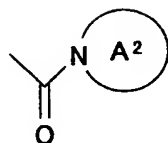
R¹: -H、-OH、-Alk、-O-Alk又は-CO-Alk、

R², R³: 同一若しくは異なって、-H又は-Alk、又はR²及びR³が一体となって=O又は=S、

R⁴, R⁵: 同一若しくは異なって、-H、-Hal、-ハロゲン低級アルキル又は-Alk、

A: 1個以上の置換基を有していてもよいベンゼン環; 1個以上の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール; 1個以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル; 1個以上の置換基を有していてもよい含窒素飽和環; 1個以上の置換基を有していてもよい低級アルケニル; 1個以上の置換基を有していてもよい低級アルキニル; 又は1個以上の置換基を有していてもよいAlk、

又は、AはXと一体となり、式



(式中、 A^2 は、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル、及びインドリニルからなる群から選択される含窒素ヘテロ環であって、該ヘテロ環は1個以上の置換基を有していてもよい。)で示される基を形成してもよい。

但し、

- (1) Dが3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、 n が0、Bが1, 4-フェニレン、且つXがNHCOのとき、Aは4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル以外の基を、
- (2) Dが1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル、 n が0、Bがチオフェン-2, 5-ジイル、且つXがCONHのとき、Aは4-クロロフェニル以外の基を、
- (3) Dが1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル、 n が0、Bがチオフェン-2, 5-ジイル、且つXがCONHのとき、Aはベンジル以外の基を、
- (4) Dが4-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル、 n が0、Bが1, 4-フェニレン、且つYがNHCOのとき、Aはトリクロロビニル以外の基を、また、
- (5) Dが1H-ピラゾール-1-イル、 n が0、Bが1, 4-フェニレン、且つYがNHCOのとき、Aが2-エトキシビニル以外の基を、それぞれ示す。)

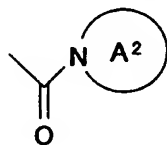
2. Aが1個以上のF群の置換基を有していてもよいフェニル；1個以上のF群の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール；1個以上のF群の置換基を有していてもよいシクロアルキル；1個以上のF群の置換基を有していてもよい含窒素飽和環；1個以上のG群の置換基を有していてもよい低級アルケニル；1個以上のG群の置換基を有していてもよい低級アルキニル；又は1個以上のG群の置換基を有していてもよいAlkであり、こ

ここに、

F群は、 $-Alk$ 、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-Hal$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(Alk)$ 、 $-N(Alk)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-Alk$ 、 $-O-CO-Alk$ 、 $-SH$ 、 $-S-Alk$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-Alk$ 、 $-CO-Alk$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(Alk)$ 、 $-CON(Alk)_2$ 、 $-SO-Alk$ 、 $-SO_2-Alk$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-(Alk)$ 、 $-SO_2N(Alk)_2$ 、 $-$ アリール、 $-$ シクロアルキル、 $-O-Alk-O-$ 、 $-$ ハロゲノ低級アルキル、 $-Alk-NH_2$ 、 $-Alk-NH(Alk)$ 、 $-Alk-N(Alk)_2$ 、 $-Alk-OH$ 、 $-Alk-O-Alk$ 、 $-Alk-SH$ 、 $-Alk-S-Alk$ 、 $-Alk-COOH$ 、 $-Alk-COO-Alk$ 、 $-Alk-CO-Alk$ 、 $-Alk-CHO$ 、 $-Alk-CONH_2$ 、 $-Alk-CONH(Alk)$ 、 $-Alk-CON(Alk)_2$ 、 $-Alk-SO-Alk$ 、 $-Alk-SO_2-Alk$ 、 $-Alk-SO_2NH_2$ 、 $-Alk-SO_2NH(Alk)$ 、 $-Alk-SO_2N(Alk)_2$ 、 $-Alk$ -アリール及び $-Alk$ -シクロアルキルからなる群であり、

G群は、 $-Hal$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(Alk)$ 、 $-N(Alk)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-Alk$ 、 $-O-CO-Alk$ 、 $-SH$ 、 $-S-Alk$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-Alk$ 、 $-CO-Alk$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(Alk)$ 、 $-CON(Alk)_2$ 、 $-SO-Alk$ 、 $-SO_2-Alk$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-(Alk)$ 、 $-SO_2N(Alk)_2$ 、1個以上のF群の置換基を有していてもよいアリール、1個以上のF群の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール、1個以上のF群の置換基を有していてもよいシクロアルキル及び1個以上のF群の置換基を有していてもよい含窒素飽和環からなる群であり、

又は、AはXと一体となり、式



(式中、A²は、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、

モルホリノ、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル、及びインドリニルからなる群から選択される含窒素ヘテロ環であって、該ヘテロ環は1個以上のF群の置換基を有していてもよい。)で示される基を形成してもよい、請求の範囲1記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩

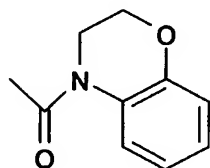
3. Bが、フェニレン; ピペリジン-1, 4-ジイル; 又はA1kで置換されていてもよい、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジンからなる群から選択される単環芳香族ヘテロ環の2価基であり、

Xが、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(OH)-CO-$ 、 $-N(A1k)-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CO-N(OH)-$ 、 $-CO-N(A1k)-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 又は $-CH=C(Ha1)-$ であり、

Aが、1個以上のF群の置換基を有していてもよいアリール; 1個以上のF群の置換基を有していてもよい、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、イソキノリル、キノリル、キノキサニル、フタラジニル、イミダゾピリジル、キナゾリニル及びシンノリニルからなる群から選択される単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール; シクロアルキル; 1個以上のA1kで置換されていてもよい、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択される含窒素飽和環; 1個以上のHa1で置換されていてもよい低級アルキニル; 1個以上のHa1で置換されていてもよい低級アルケニル; 又は1個以上のHa1で置換されていてもよいA1kであり、

F群が、 $-A1k$ 、 $-$ 低級アルケニル、低級アルキニル、 $-Ha1$ 、 $-NH_2$ 、 $-$

$\text{NH}(\text{Alk})$ 、 $-\text{N}(\text{Alk})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{Alk}$ 、
 $-\text{O}-\text{CO}-\text{Alk}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{Alk}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-\text{Alk}$ 、
 $-\text{CO}-\text{Alk}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{Alk})$ 、 $-\text{CON}(\text{Alk})_2$ 、
 $-\text{SO}-\text{Alk}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{Alk}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{Alk})$ 及び $-\text{SO}_2\text{N}(\text{Alk})_2$ からなる群であり、
 又は、XとAが一体となり、式



で示される基を形成してもよい、

請求の範囲 2 記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩

4. Dが、 $-\text{Alk}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 低級アルキル、 $-\text{COOH}$ 及び $-\text{COO}-\text{Alk}$ からなる群から選択される置換基 1 乃至 3 個を有していてもよいピラゾリルであり

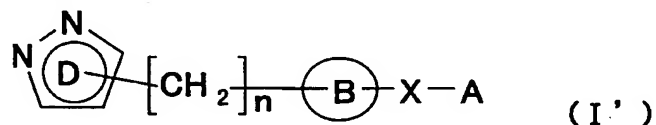
Bが、フェニレン又は Alk 基で置換されていてもよい、チオフェン、フラン、チアゾール、ピリジン及びピリミジンからなる群から選択される単環芳香族ヘテロ環の 2 価基であり、

Xが、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 又は $-\text{CO}-\text{N}(\text{Alk})-$ であり、

Aが、 $-\text{Alk}$ 、 $-\text{Hal}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{Alk})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{Alk}$ 及び $-\text{COO}-\text{Alk}$ からなる群から選択される 1 個以上の置換基を有していてもよいフェニル； Alk で置換されていてもよい、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル及びイソキノリルからなる群から選択される単環若しくは 2 乃至 3 環式縮合ヘテロアリール；シクロアルキル；1 個以上の Hal で置換されていてもよい低級アルケニル；又は Alk である、請求の範囲 3 記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容され

る塩

5. Dが、少なくとも1つのトリフルオロメチル基で置換されたピラゾリルである請求の範囲1記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩
6. Dが少なくとも1つのトリフルオロメチル基で置換された1H-ピラゾール-5-イル、又は少なくとも1つのトリフルオロメチル基で置換された1H-ピラゾール-1-イルである請求の範囲1記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩
7. Xが、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CO}-\text{NH}-$ である請求の範囲1記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩
8. Dが1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イルであり、AがHalで置換されていてもよいフェニル、又はである請求の範囲1記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩
9. Dが3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イルであり、AがAlk基で置換されていてもよい、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル及びピリジルからなる群から選択される単環ヘテロアリアルである請求の範囲1記載のピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩
10. 下記一般式(I')で示されるピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物



(式中の記号は以下の意味を表す。)

- D: -Alk、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-ハロゲン低級アルキル、
 -Alk-シクロアルキル、-Alk-O-Alk、-シクロアルキル、-O-Alk、
 -COOH、-COO-Alk及び-Halからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよいピラゾリル、
- n: 0又は1、
- B: フェニレン、含窒素飽和環の2価基又はAlkで置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環の2価基、

X: $-\text{NR}^1-\text{CR}^2\text{R}^3-$, $-\text{CR}^2\text{R}^3-\text{NR}^1-$, $-\text{NR}^1-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-$
 $-\text{NR}^1-$ 又は $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$

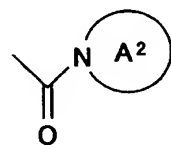
R^1 : $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{Alk}$, $-\text{O}-\text{Alk}$ 又は $-\text{CO}-\text{Alk}$,

R^2 , R^3 : 同一若しくは異なつて、 $-\text{H}$ 又は $-\text{Alk}$ 、又は R^2 及び R^3 が一体となつて $=\text{O}$ 又は $=\text{S}$ 、

R^4 , R^5 : 同一若しくは異なつて、 $-\text{H}$ 、 $-\text{Hal}$ 、 $-\text{ハロゲン低級アルキル}$ 又は $-\text{Alk}$ 、

A: 1個以上の置換基を有していてもよいベンゼン環; 1個以上の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール; 1個以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル; 1個以上の置換基を有していてもよい含窒素飽和環; 1個以上の置換基を有していてもよい低級アルケニル; 1個以上の置換基を有していてもよい低級アルキニル; 又は1個以上の置換基を有していてもよい Alk 、

又は、AはXと一体となり、式



(式中、 A^2 は、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを4-イル、及びインドリニルからなる群から選択される含窒素ヘテロ環であつて、該ヘテロ環は1個以上の置換基を有していてもよい。)で示される基を形成してもよい。)

- 1 1. カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤である請求の範囲10記載の医薬組成物
- 1 2. IL-2産生阻害剤である請求の範囲11記載の医薬組成物
- 1 3. アレルギー性、炎症性、若しくは自己免疫疾患の予防若しくは治療剤である請求の範囲12記載の医薬組成物
- 1 4. 気管支喘息又は関節リウマチの予防若しくは治療剤である請求の範囲13記載の医薬組成物

15. Dが、少なくとも1つのトリフルオロメチル基で置換されたピラゾリルである請求の範囲10乃至14記載の医薬組成物
16. Dが少なくとも1つのトリフルオロメチル基で置換された1H-ピラゾール-5-イル、又は少なくとも1つのトリフルオロメチル基で置換された1H-ピラゾール-1-イルである請求の範囲10乃至14記載の医薬組成物
17. Xが、 $-NH-CO-$ 又は $-CO-NH-$ である請求の範囲10乃至14記載の医薬組成物
18. Dが1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イルであり、AがHalで置換されていてもよいフェニルである請求の範囲10乃至14記載の医薬組成物
19. Dが3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イルであり、AがAlkで置換されていてもよい、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル及びピリジルからなる群から選択される単環ヘテロアリアルである請求の範囲10乃至14記載の医薬組成物

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04583

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07D231/12, 231/14, 401/04, 401/14, 403/12, 409/04, 413/04,
413/12, 417/04, 417/12, 417/14, A61K31/415, 31/425, 31/44,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07D231/12, 231/14, 401/04, 401/14, 403/12, 409/04, 413/04,
413/12, 417/04, 417/12, 417/14, A61K31/415, 31/425, 31/44,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), WPI/L (QUESTEL)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 3-141261, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 June, 1991 (17. 06. 91) & EP, 418845, A & US, 5134142, A	1-19
Y	JP, 1-287071, A (E.I. Du Pont de Nemours & Co.), 17 November, 1989 (17. 11. 89) & EP, 323841, A & US, 5189048, A	1-10
Y	JP, 4-234851, A (Laboratories UPSA), 24 August, 1992 (24. 08. 92) & EP, 449699, A	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 December, 1998 (21. 12. 98)

Date of mailing of the international search report
12 January, 1999 (12. 01. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04583

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

31/47, 31/495, 31/535

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

31/47, 31/495, 31/535

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/04583

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.[°] C07D231/12, 231/14, 401/04, 401/14, 403/12, 409/04, 413/04, 413/12, 417/04, 417/12, 417/14, A61K31/415, 31/425, 31/44, 31/47, 31/495, 31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.[°] C07D231/12, 231/14, 401/04, 401/14, 403/12, 409/04, 413/04, 413/12, 417/04, 417/12, 417/14, A61K31/415, 31/425, 31/44, 31/47, 31/495, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)、CA (STN)、WPI/L (QUESTEL)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 3-141261, A (藤沢薬品工業株式会社)、17. 6月. 1991 (17. 06. 91) & EP, 418845, A&US, 5134142, A	1-19
Y	J P, 1-287071, A (イー・アイ・デュボン・ドネモアース・アンド・コンパニー)、17. 11月. 1989 (17. 11. 89) & EP, 323841, A&US, 5189048, A	1-10
Y	J P, 4-234851, A (ラボラトワール ウーペー・エス・アー)、24. 8月. 1992 (24. 08. 92) & EP, 449699, A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 12. 98

国際調査報告の発送日 12.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C

7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452